

氏 名	周 奥 佳
生 年 月 日	
本 籍	中国
学 位 の 種 類	博士（工学）
学 位 記 番 号	博甲第 543 号
学位授与の日付	2003 年 3 月 25 日
学位授与の要件	課程博士（学位規則第 4 条第 1 項）
学位授与の題目	逆 Diels - Alder 反応を利用したセレンアルデヒドの生成とヘテロ官能基を有する共役ジエン類との反応に関する研究
論文審査委員(主査)	千木 昌人（研究科・助教授）
論文審査委員(副査)	中本 義章（工学部・教授）加納 重義（工学部・助教授） 猪股 勝彦（研究科・教授）木下 英樹（理学部・教授）

## 学 位 論 文 要 旨

### Abstract

Selenoaldehydes have been generally considered to be highly reactive species as a dienophile for cycloaddition reactions because of long bond length and poor overlap in the carbon-selenium  $\pi$  bond, so they are one of the important intermediates in the synthesis of selenium-containing heterocycles. Selenoaldehydes, directly generated by the reaction of aromatic and aliphatic aldehydes with bis(dimethylaluminum) selenide as a selenating reagent, were *in situ* effectively trapped by anthracene to give [4+2]cycloadducts (**1**) in good yields as a stable solid in the most cases. **1** decomposed quantitatively *via* thermal retro Diels-Alder reaction to regenerate the corresponding selenoaldehydes under neutral conditions. Thus **1** can serve as convenient and clean precursors of selenoaldehydes.

Cycloadducts **1** were heated with 2-trimethylsilyloxy-1,3-butadiene in toluene as reflux temperature, followed by addition of trifluoroacetic acid to afford a mixture of 3- and 4-selenacyclohexanones in good yields. The regiochemistry in this cycloaddition reaction was influenced by electronic character of a substituent on selenoaldehydes. Thermally generated selenoaldehydes from **1** reacted with 2-methoxyfuran to give 5-substituted penta-2,4-dienoates as a mixture of four geometrical isomers in excellent yields along with the deposition of elemental selenium. On the other hand, the reaction of selenoaldehydes with 5-alkoxyoxazoles afforded 1:1 adducts having 3-selenazoline structure as a mixture of diastereomers in good yields, regioselectively.

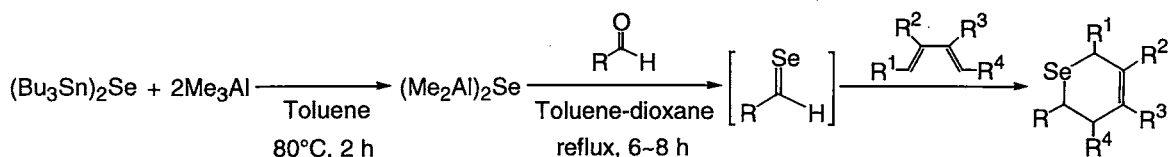
### はじめに

周期律表第 16 族に属するイオウ、セレン、テルルはカルコゲン元素と呼ばれ、これらの元素のうちイオウの特性を十分に活用した有機合成は、医薬品や農薬などの合成段階で極めて重要な位置を占めている。これに対し、第 4 周期のセレン元素の利用はその合成や取り扱いなどの困難さから、いまだ十分に確立されていないのが現状である。しかしながら、近年セレンは必須微量元素として認識され、生体内においてセレノシステインやセレノメチオニンなどのセレノアミノ酸

の形で存在し、その代謝過程における反応や機能が分子レベルで研究されるようになってきた。このように、カルコゲン元素の利用は有機合成はもとより、医学、薬学、材料化学の分野で広範囲に研究され、その重要性が指摘されている。

一般に、第3周期以降のヘテロ元素を含む多重結合化合物は、その結合間距離が長くなることと $\pi$ 電子の重なりが小さくなるため、著しく不安定で非常に多量化しやすく、その反応の制御は困難であると言われている。しかしながら、逆の見方をすればこれらの化合物は潜在的に高反応性であり、有機合成における有用な鍵中間体として利用されることが期待される。本研究課題である C=Se 結合を持つセノアルデヒドはそのセレンと炭素の二重結合の結合エネルギーがかなり小さいため、極めて短寿命の反応活性種である。このような高反応性のセノアルデヒドの生成法は1980年代後半によりやくいくつか報告されるようになり、炭素・セレン二重結合の化学に関する研究が活発化してきた。

当研究室では、より簡便に効率よくセノアルデヒドを生成させるため、アルデヒドの酸素原子を直接セレン原子に置換するダイレクト法の開発について検討してきた。その結果、アルミニウム原子の酸素に対する大きな親和力を利用し、セレン化剤としてビス(ジメチルアルミニウム)セレニド( $(\text{Me}_2\text{Al})_2\text{Se}$ )を用いたアルデヒドからセノアルデヒドへの直接変換法を報告した。このセノアルデヒドはシクロペンタジエンやイソプレン、2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンなどの共役ジエンと効率よく Diels-Alder 反応が進行し、セレン原子を環内に含む[4+2]環化付加体を高収率で与えた。このように、セノアルデヒドの炭素・セレン二重結合は極めて高いジェノフィル

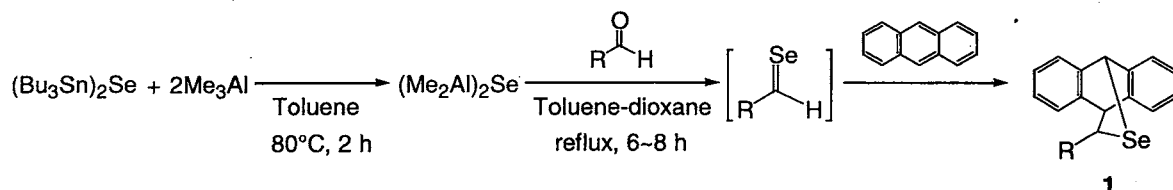


性を示すため、有用な官能基を持つ種々の共役ジエン類や酸素および窒素原子などを含むヘテロジエン類との環化付加反応により、新規な複素環化合物の合成が期待される。

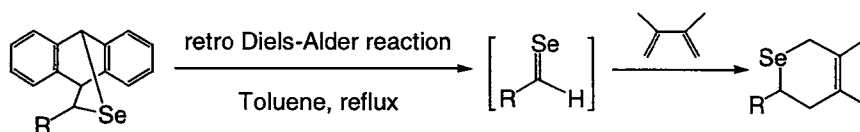
しかしながら、上記セレン化剤はルイス酸性の強いアルミニウム化合物を使用しているため、酸素や窒素原子のような孤立電子対を持つ共役ジエン類を直接反応系中に用いることができないという問題点があった。そこで、本研究では中性条件下で効率よくセノアルデヒドを生成させる方法として、一旦セノアルデヒドとジエン類との[4+2]環化付加体を単離精製した後、この付加体の逆 Diels-Alder 反応により再び系中に生成させる方法を検討した。種々検討した結果、アントラセンとの環化付加体がセノアルデヒドの前駆体として極めて有用であることが明らかとなった。

#### セノアルデヒドとアントラセンとの[4+2]環化付加体の合成とその逆 Diels-Alder 反応

芳香族、脂肪族アルデヒドとビス(ジメチルアルミニウム)セレニドとの反応をアントラセン共存下  $100^\circ\text{C}$  で 4~6 時間行くと、対応するセノアルデヒドとアントラセンとの[4+2]環化付加体(1)が良好な収率で得られた。いずれの場合においても、得られた環化付加体 1 は安定な固体となり、カラムクロマトや再結晶等による精製も容易であり、長期保存も可能であった。

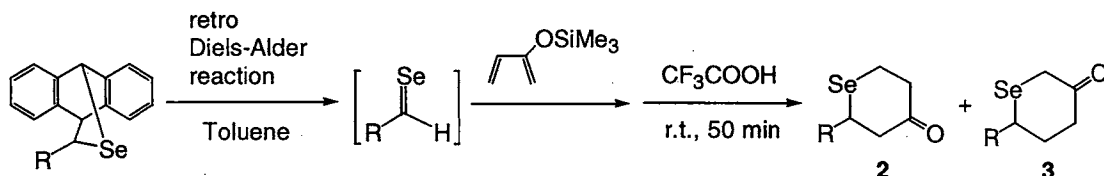


環化付加体 **1** のトルエン溶液に、2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンを加え、30 分間加熱還流させた。加熱後低沸点留分を除去し、残留物の  $^1\text{H}$  NMR スペクトルを測定すると、**1** のシグナルは完全に消失し、現れたピークはセレノアルデヒドとアントラセンとの[4+2]環化付加体のみであった。このことより、**1** は加熱による逆 Diels-Alder 反応が極めて効率よく進行し、対応するセレノアルデヒドを中性条件下ほぼ定量的に再生することができ、セレノアルデヒドの優れた前駆体であることが明らかとなった。



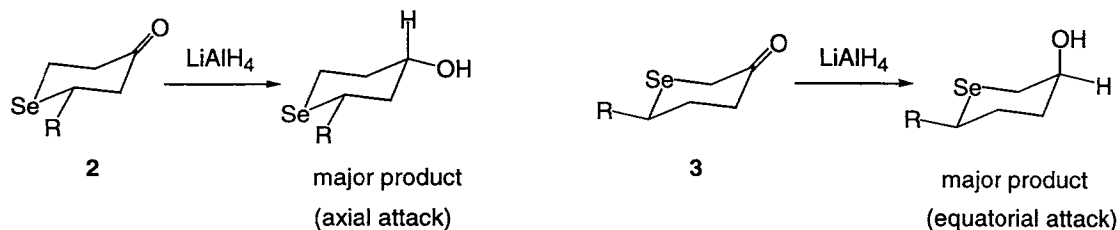
### セレノアルデヒドと酸素官能基を側鎖にもつ 1,3-ブタジエン類との[4+2]環化付加反応

環化付加体 **1** のトルエン溶液に、2-トリメチルシリロキシ-1,3-ブタジエンを加え、3~5 時間加熱した後、生成した[4+2]環化付加体の酸性加水分解による脱シリル化により、環内にセレン原子を含む 6 員環ケトンが 2 種類の位置異性体の混合物(**2** と **3**)として高収率で得られた。環化付加反



応における位置選択性はセレノアルデヒドの LUMO と 2-トリメチルシリロキシ-1,3-ブタジエンの HOMO の軌道係数の大きさから予想される結果と一致した。すなわち、電子吸引基(CN 基)がパラ位に置換した芳香族置換基の場合、セレン原子とカルボニル基が *meta* タイプに結合した **3** が優先し、電子供与基(OMe 基)が置換した場合には *para* タイプの生成物 **2** が優先した。一方、電子供与性基の脂肪族置換基の場合には、さらに *para* タイプの生成物の割合が増大した。

上記の環化付加反応で得られた **2** と **3** は、環内にセレン原子を含む 6 員環ケトンであり、それらの金属水素化物還元のアステレオ選択性に興味もたれる。これまで環内に酸素や窒素原子をもつ 6 員環ケトンの還元反応は報告されており、その場合はシクロヘキサノンと同じようにアキシャル攻撃が優先している。4 位にセレン原子をもつ 4-セレナシクロヘキサノン **2** の  $\text{LiAlH}_4$  還元はこれまでと同様アキシャル攻撃が優先したが、3 位にセレン原子をもつ 3-セレナシクロヘキサノン **3** の還元では、エクアトリアル攻撃が 90% 近くの割合で優先することが明らかとなった。

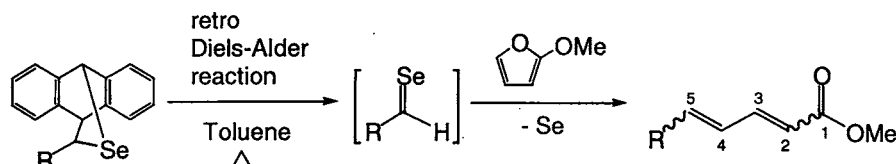


この選択性の違いについて、共同研究者の東京大学大学院友田修司教授の研究グループが、分子のエクステリア領域におけるフロンティア軌道(LUMO)の空間の広がりモデルを利用し理論計算を行った結果、環内にセレン原子が含まれると、本質的にエクアトリアル攻撃の割合が増大し、3-セレナ体の場合にはエクアトリアル攻撃がかなり優先することが理論的に裏付けられた。一方、ジエンとして 1-メトキシ-3-トリメチルシリロキシ-1,3-ブタジエン(Danishefsky diene)を用いた場合、セレノアルデヒドとの環化付加反応における位置選択性は、芳香族置換基の電子的性質に

より大きく異なることが明らかとなった。

### セレンアルデヒドと2-アルコキシフラン誘導体との反応

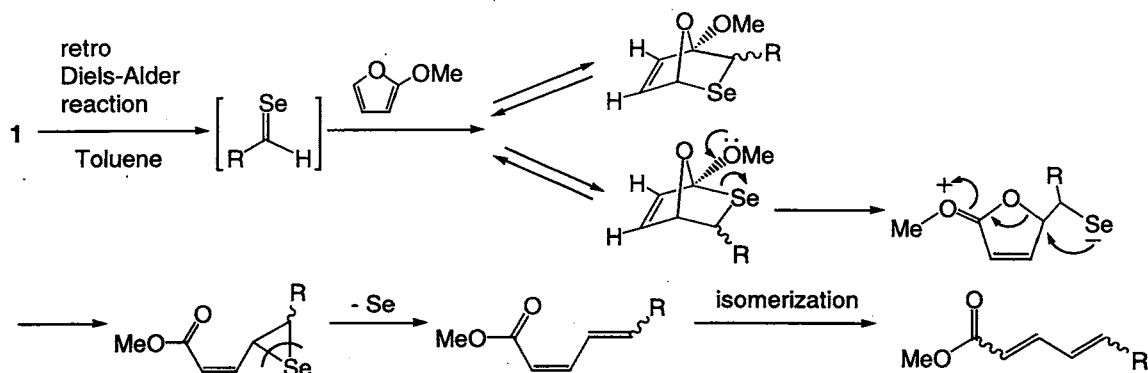
アントラセンとの環化付加体 **1** と 2-メトキシフランをトルエン中 2~3 時間加熱した結果、予期した Diels-Alder 環化付加体は得られず、単体セレンの析出を伴い、ペンタ-2,4-ジエン酸メチルエステルがジエン部位の 4 種類の幾何異性体混合物として高収率で得られた。芳香族置換基の場合、



合、反応温度が 90℃では、2Z,4E 体が 70~80%、160℃では 2E,4E 体がほぼ 90%の割合で生成した。異性体割合に対するベンゼン環のパラ位置置換基の電子的な影響はほとんど観測されなかった。一方、脂肪族置換基をもつ **1** は逆 Diels-Alder 反応が起こるのに 140℃以上の熱が必要であったため、160℃で反応を行った結果、2E:2Z が 60:40 となり、芳香族置換基の割合とは大きく異なった。この反応温度による異性体割合の違いを明らかにする目的で、ほぼ純粋な 2Z 体のエステルをトルエン中 160℃に加熱すると 2E 体へ異性化した。したがって、セレンアルデヒドと 2-メトキシフランとの反応では、まず 2Z 体が速度論的に生成した後、反応系中で熱異性化を起こし、熱力学的に安定な 2E 体を与えることが明らかとなった。

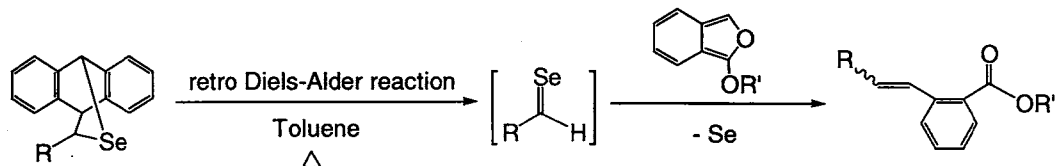
セレンと同族のチオアルデヒドを用い、同様に逆 Diels-Alder 反応を利用して 2-メトキシフランとの反応を行った結果、2,4-ジエン酸メチルエステルの生成とともに、チイラン(エピスルフィド)部位を含む化合物が得られた。このことより、セレンアルデヒドとの反応においても、セレン原子を含む三員環化合物セレニラン(エピセレニド)中間体を経ていることが強く示唆される。炭素-セレン結合は炭素-イオウ結合よりもかなり弱いため、熱により容易に切断され、セレンアルデヒドとの反応ではセレン原子を含む化合物が確認できなかったものと考えられる。

本反応の反応機構については現時点では明確なことは言えないが、可能な経路として、まず Diels-Alder 反応により [4+2]環化付加体の 2 つの位置異性体が生成するが、これらは逆反応により相互に変換可能である。このうちオルトエステル構造をもつ異性体の方の炭素-セレン結合が選択的に開裂し、ベタイン中間体を経て、セレンアニオンが分子内求核攻撃を起こすと同時に 5 員環が開き、セレニラン中間体を与える。これは熱により容易にセレンを脱離し、2Z-2,4-ジエン酸メチルエステルを与え、さらに熱異性化により最終的に 4 種類の異性体混合物が得られたものと考えられる。



1-アルコキシイソベンゾフランとセレンアルデヒドとの反応でも同様に単体セレンの析出を伴

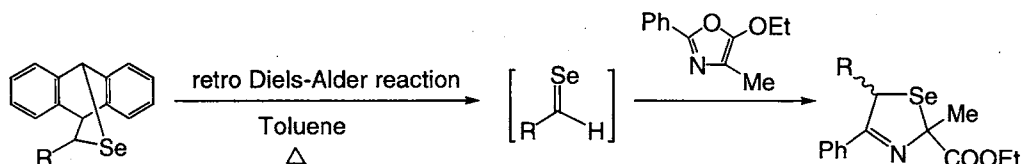
い、 $\sigma$ -アルケニル安息香酸エステルが二重結合部位での 2 種類の異性体混合物として良好な収率で得られた。いずれの場合もトランス体が 70~80%の割合で優先して生成した。同族のチオアル



デヒドを用いた 90℃での反応では、上記の 2-メトキシフランと同様チラン化合物を与えた。これは 160℃に加熱すると単体イオウを脱離し、 $\sigma$ -アルケニル安息香酸エステルに変換された。

### セレンアルデヒドと 5-アルコキシオキサゾールとの反応

5-アルコキシオキサゾールは上記で用いた 2-アルコキシフランの 4 位炭素を窒素原子で置き換えた骨格であり、両者に対するセレンアルデヒドの反応性を比較する上でも興味深い。さらに、窒素原子を含んでいるため、新規な複素環化合物の合成が期待される。2-フェニル・4-メチル・5-エトキシオキサゾールとセレンアルデヒドとの反応では、先程と同様 Diels-Alder 環化付加体は得られず、オキサゾール環の切断とともに骨格の組み替えが起こり、セレン原子と窒素原子を共に環内に含む 3-セレナゾリン誘導体が 2 つのジアステレオマー混合物として高収率で得られた。こ



の得られた化合物の構造は、環内に存在する炭素-窒素二重結合を  $NaBH_3CN$  で還元し、その  $^1H$  NMR 解析により決定した。本反応では位置選択的に 3-セレナゾリン誘導体が得られ、2-セレナゾリン骨格を持つ化合物は検出されなかった。一方、立体選択性に関しては、生成物の  $^1H$  NMR における noe 測定により、セレンアルデヒドの置換基  $R(R=Ph)$  とメチル基がシス体である方が主生成物であった。この得られた化合物にトリフルオロ酢酸を作用させると容易に異性化が起こり、室温で 7 時間後にシス:トランス=36:64 の平衡値を示した。

### まとめ

芳香族および脂肪族アルデヒドとビス(ジメチルアルミニウム)セレニドとの反応は対応するセレンアルデヒドを効率よく生成し、さらにアントラセンとの[4+2]環化付加体を良好な収率で与えた。本反応で得られた環化付加体はすべて安定な固体であり、長期保存が可能であった。この化合物は加熱により逆 Diels-Alder 反応が進行し、中性条件下再びセレンアルデヒドをほぼ定量的に与えた。この逆 Diels-Alder 反応を利用し、セレンアルデヒドと酸素および窒素原子を含む共役ジエン類との反応が可能となった。2-シリロキシ-1,3-ブタジエンとの反応では、環内にセレン原子を含む 6 員環ケトン類が得られ、さらにそれらの還元反応において興味深い知見が得られた。2-メトキシフランとの反応では、セレンの脱離を伴い、ペンタ-2,4-ジエン酸メチルエステルを高収率で与えた。一方、窒素原子を含む 5-アルコキシオキサゾールとの反応では、骨格の組み替えが起こり、セレンと窒素原子を共に環内に含む 3-セレナゾリン誘導体が高収率で得られた。

## 学位論文審査結果の要旨

提出学位論文について、各審査委員により個別に審査を行うとともに、平成 15 年 1 月 22 日に第 1 回論文審査委員会を開催し、また平成 15 年 1 月 31 日に開催した口頭発表の結果をふまえて、同日に第 2 回論文審査委員会を開催し、協議の結果、以下の通り判定した。

本論文は、有機合成における有用な中間体として期待されているセレノアルデヒドを中性条件下で効率よく生成させる方法を確認するとともに、ヘテロ官能基を有する共役ジエン類との反応について詳細に述べている。その内容及び成果は以下の様に要約される。1) ルイス酸条件下で生成させたセレノアルデヒドとアントラセンとの環化付加体を加熱することで、中性条件下定量的にセレノアルデヒドを再生できることを明らかにした。2) 酸素官能基を側鎖にもつ 1, 3-ジエン類とセレノアルデヒドとの反応の位置選択性を詳細に検討するとともに、環内にセレン原子を含む 6 員環ケトンの還元において、エクアトリアル攻撃が優先するという興味深い知見が得られた。3) 2-メトキシフラン及び 5-アルコキシオキサゾールとの反応において、前者ではセレンの析出を伴いジエン酸エステルが、後者ではセレンと窒素原子を共に環内に含む新規な 3-セレナゾリン誘導体が高収率で得られた。以上のように、従来反応制御が困難であったセレノアルデヒドを中性条件下で効率よく生成させ、新規な複素環化合物合成への応用についても知見を得ている。したがって、本論文は博士（工学）の学位に値するものと判定する。